Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Der Glukosestoffwechsel beim Karzinom des Corpus uteri, des Ovars und der Vulva

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RAINER AURICH
aus Chemnitz

1963

7611

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. Roemer

Der Glukosestoffwechsel beim Karzinom des Corpus uteri, des Ovars und der Vulva

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
RAINER AURICH
aus Chemnitz

1963

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. -J. Spechter

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 2
II. Literaturbesprechung 2
III. Methodik 7
IV. Untersuchungen und Ergebnisse 13
A) Ergebnisse der Glukosedoppelbelastungsversuche 13
1. Ergebnisse der A-Untersuchung 13
a) Blutzuckernüchternwerte 13
b) 1. Kurvengipfel 16
c) 2. Kurvengipfel 17
d) Glukosezuwachs nach 180 Minuten 17
e) Kurvenmittelwert 18
2. Ergebnisse der B-Untersuchung 18
a) Blutzuckernüchternwerte 19
b) Die Kurvengipfel 19
c) Glukosezuwachs nach 180 Minuten 19
d) Kurvenmittelwert 19
3. Ergebnisse der C-Untersuchung 19
a) Blutzuckernüchternwerte 20
b) Die Kurvengipfel 20
c) Glukosezuwachs nach 180 Minuten 20
d) Kurvenmittelwert 20
B) Lebensalter und Blutzucker 21
C) Beziehungen anderer Faktoren zum Glukosestoffwechsel . 23
1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) 23
2. Veränderungen des Blutbildes 24
a) Das rote Blutbild 24
b) Das weiße Blutbild 24
3. Hypertonie, Übergewicht und Überernährung 24
V. Besprechung der Ergebnisse 32
VI. Zusammenfassung 41
VII. Literaturverzeichnis 43

I. EINLEITUNG

Beiträge zur Frage der Krebsentstehung sind schon viele geliefert worden.
Das gemeinsame Vorkommen von Hyperglykämie und malignen Tumoren ist auch schon lange bekannt. Zahlreiche Untersuchungen über das vermehrte Zusammentreffen von Diabetes mellitus mit Karzinom wurden angestellt. Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich, oft sogar gegensätzlich.
Die Frage nach Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel beim Karzinom, speziell beim gynäkologischen Karzinom, soll erneut bearbeitet werden.

II. LITERATURBESPRECHUNG

Schon im Jahre 1885 stellte FREUND (11) bei Patienten mit malignen Tumoren eine Hyperglykämie fest. Diese Beobachtung ließ Vermutungen über einen Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechsel und Krebs aufkommen. Später durchgeführte Untersuchungen vor allem angelsächsischer Autoren erbrachten mit Einschränkungen ähnliche Ergebnisse.

Von einer anderen Seite her beleuchten JOSLIN und Mitarbeiter (18) das Problem. Sie berichten über die Todesursachen beim Diabetes mellitus und führen dabei das Karzinom als relativ häufige Ursache an. Bei den in Frage kommenden Fällen bestand der Diabetes mellitus schon längere Zeit, bevor die entsprechenden Patienten am Karzinom erkrankten.

Auch OBERDISSE (27) und andere Kliniker beobachteten ein vermehrtes Auftreten von Krebs bei Diabetikern.Er hält den Krebs als Todesursache beim Diabetiker für etwas häufiger als in der übrigen Bevölkerung.

Im Gegensatz dazu sprechen ROCKSTROH und SCHRÖTER (33) von

einer signifikanten negativen Syntropie (Dystropie) der Krebshäufigkeit beim Diabetes mellitus.Sie werteten 22971 Sektionsprotokolle aus und fanden dabei 4142 = 18 % mal eine bösartige Geschwulst. Bei den Koinzidenzfällen (Diabetes m. + Tumor) waren nur in 8,8 % maligne Tumoren nachweisbar. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß der Krebs beim Zuckerkranken seltener auftritt als beim Nichtdiabetiker. Dieser Befund stimmt mit dem anderer Autoren überein, die ein zahlenmäßig größeres Sektionsgut bearbeiteten. Die Verfasser teilen weiterhin interessante Daten über die Altersverteilung der Erkrankungen mit. Danach lag das Hauptmanifestationsalter für den Diabetes mellitus zwischen 51 - 60 Jahren.Der Krebs trat am häufigsten zwischen 61 - 70 Jahren auf. Beide Erkrankungen gemeinsam befielen besonders die Lebensalter von 71 - 80 Jahren.

Über das Zusammentreffen von Diabetes mellitus mit Genitalkarzinomen der Frau machen ZEITZ und BUTTENBERG (44) Mitteilung. Sie beobachteten 4076 Karzinompatientinnen während eines Zeitraumes von 10 Jahren (1941 - 1951). Ein Zusammentreffen von Krebs mit Zuckerkrankheit lag bei nur 52 Patientinnen = 1,28 Prozent vor. Die Hälfte der Kranken war über 60 Jahre alt. Interessant ist die Feststellung, daß bei 107 Patientinnen mit Vulvakarzinomen kein einziger Fall von Diabetes auftrat.Die Autoren befassen sich außerdem mit der verminderten Heilungstendenz des Krebses bei Diabetikerinnen. Sie erklären diese mit einer gesteigerten Wachstumstendenz des Tumorgewebes bei Hyperglykämie.

Auch RUMMEL (34) fand innerhalb von 5 Jahren bei 1107 Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen in 3,2 % der Fälle eine Hyperglykämie. Nach Meinung des Autors können dafür folgende Ursachen in Frage kommen:

1. Direkte Strahlenschädigung.
2. Metastasen oder Primärkarzinom des Pankreas.
3. Schädigung des Pankreas durch größeren Anfall von Eiweißabbauprodukten.
4. Diabetesentstehung durch psychisches Trauma.

5. Durch Bestrahlung verursachte Störung in der vegetativen Regulation.
6. Eintritt in die physiologische Menopause.
7. Manifestierung eines latenten Diabetes.

Die vielen Möglichkeiten ursächlicher Zusammenhänge lassen erkennen, wie schwierig die Lösung des Problems ist.

VANDER (42) berichtet über das Zusammentreffen von Diabetes mit Korpuskarzinom. Von 483 Korpuskarzinompatientinnen hatten nur 5,6 % einen Diabetes. Demgegenüber steht ein Verhältnis von 5,4 % Diabetes mellitus bei der Gesamtbevölkerung gleichen Alters und Geschlechtes. Nach Meinung des Autors kann dieses Ergebnis die Hypothese vom Zusammenhang des Diabetes mit dem Karzinom nicht stützen.

HAKOPIANS (15) unternahm den Versuch, die einzelnen gynäkologischen Karzinomarten in Gruppen zusammenzufassen und ihre Diabeteshäufigkeit miteinander zu vergleichen. Er stellte dabei eine Häufung des Diabetes beim Karzinom des Corpus uteri fest. Hier wiederum waren es lediglich die bestrahlten Fälle, die eine hohe Rate an Diabetes aufwiesen. Beim Karzinom des Ovars war die Diabeteshäufigkeit am geringsten. Aus den Angaben geht jedoch nicht hervor, ob es sich bei allen ausgewerteten Fällen um einen echten Diabetes mellitus gehandelt hat. Es könnte möglich sein, daß auch solche Fälle berücksichtigt wurden, die wohl eine Hyperglykämie aber dabei keine Glukosurie hatten.

In jüngerer Zeit hat man sich den Belastungstests wieder zugewandt. Die statistischen Bemühungen konnten nur wenig weiterhelfen, das Problem der Wechselbeziehung zwischen Glukosestoffwechsel und Karzinom zu klären. Durch Erfassung von geringsten Veränderungen im Glukosestoffwechsel hofft man, eine Lösung für die vielen offenen Fragen zu finden.
MARKS und BISHOP (22) führten an ausgewählten Patienten und einer Kontrollgruppe intravenöse Glukosebelastungen durch.
Die Versuche fanden vor Therapiebeginn statt. In der Patien-

tengruppe befanden sich Träger verschiedenster maligner Geschwülste. Unter den Kranken waren 9 Patientinnen mit Zervixkarzinomen. Bei der Auswahl der Patienten wurde sehr sorgfältig verfahren, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch andere Faktoren auszuschließen. Die Kontrollgruppe entsprach in bezug auf Alter und Körpergewicht der Patientengruppe.Sie war jedoch zahlenmäßig nur halb so groß wie die der Patienten. Bei den Patienten mit malignen Tumoren war der Glukoseabfall deutlich verzögert gegenüber dem der Kontrollgruppe. Die Blutzuckernüchternwerte beider Gruppen unterschieden sich nur unwesentlich voneinander.

NOBAKHT (26) stellte Glukosedoppelbelastungsversuche bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen an. Seine Ergebnisse sind aber sehr uneinheitlich.

Interessant sind Beobachtungen von ANDERSEN (1). Er nahm Glukosebelastungen bei Korpuskarzinompatientinnen vor. Der Versuch wurde nach Möglichkeit mehrmals bei derselben Patientin durchgeführt. Es wurden Belastungsproben vor der Therapie, am Ende der Behandlung nach der 2. Radiumeinlage und 3 - 6 Monate danach (manchmal 12 - 24 Monate danach) vorgenommen. Dabei ergab sich, daß bei Heilung des Krebses die letzte Belastungskurve annähernd normal verlief. Die vorher gewonnenen Kurven lagen mit ihrem Niveau im Vergleich zur letzten Kurve deutlich höher. Als Grund für dieses Verhalten nennt der Autor zwei Erklärungen:

1. Der Tumor produziert ein Hormon mit einem hemmenden Faktor auf das Insulin. Diese Wirkung fällt bei Abheilung des Tumors weg. Mit dem Tumorwachstum steigt der hemmende Faktor an.
2. Es besteht eine hormonelle Störung (hormonel unbalance), die durch die Behandlung beeinflußt wird.

Der Verfasser wirft dabei die Frage auf, ob nicht der Wiederanstieg der Blutzuckerkurve beim Belastungsversuch als Frühzeichen eines Tumorrezidives angesehen werden kann.Diese Frage ist bis heute noch nicht entschieden.

BÄHR (2) machte parallele Versuche zu denen dieser Arbeit.Patientinnen mit Kollum- und Vaginalkarzinomen wurden von ihm untersucht. 51 % der Kranken waren übergewichtig. Dabei lag das Durchschnittsalter der übergewichtigen Patientinnen höher als das der normalgewichtigen. Er fand eine Erhöhung des Blutzuckers bei fortgeschrittenem Geschwulstwachstum und gleichzeitig bestehender Leukozytose. Bei den Blutzuckernüchternwerten, den Kurvengipfeln und den Werten der letzten Blutabnahme war keine Altersabhängigkeit zu beobachten. Nach Meinung des Autors übt die Bestrahlung bei Kollum- und Vaginalkarzinompatientinnen eine blutzuckersenkende Wirkung aus. Diese Senkung der Blutzuckerwerte ist bei der 3. Untersuchung (3 - 6 Monate nach der Behandlung) nicht mehr nachweisbar.

Beziehungen zwischen Karzinom und Glukosestoffwechsel können nur durch Ausschluß aller störenden Faktoren erfaßt werden. Um schon kleinste Abweichungen vom normalen Glukosestoffwechsel sowie prädiabetische und diabetische Stoffwechsellagen erfassen zu können, wird in vorliegender Arbeit der Glukosedoppelbelastungsversuch nach STAUB und TRAUGOTT angewendet. Über die begrenzte Verwertbarkeit der Ergebnisse dieses Versuches wird an anderer Stelle noch gesprochen werden.
Ein vor Therapiebeginn ausgeführter Belastungsversuch vermag Aufschluß über therapiebedingte Veränderungen des Stoffwechsels zu geben. Hierzu dient der Vergleich mit den Ergebnissen des 2. Belastungsversuches (am Ende der Behandlung).Eine weitere Glukosebelastung wird 3 - 6 Monate nach Behandlungsende vorgenommen. Das Ergebnis dieses Versuches gewährt einen Einblick in den Glukosestoffwechsel nach vorläufiger Heilung und bei erneut aufgetretenem Rezidiv.
Zur Beurteilung physiologischer Einflüsse auf den Glukosemetabolismus, wie z.B. der Eintritt in die Menopause, werden die Belastungskurven der Patientinnen im vorklimakterischen und klimakterischen Alter miteinander verglichen.
Andere Faktoren, die in Beziehung zum Karzinom oder zum Blutzucker stehen wie das Lebensalter, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), das Blutbild, der Blutdruck sowie das

Körpergewicht werden in die Erörterungen einbezogen.
Für die Bestimmung des Blutzuckers wird eine spezifische Methode verwendet. Sie ist deshalb erforderlich, weil die herkömmlichen unspezifischen Bestimmungsmethoden außer der Glukose noch andere reduzierende Substanzen des Blutes miterfassen (SÜDHOF (41)).

III. METHODIK

Bei insgesamt 58 Karzinompatientinnen, die vom Februar bis Ende Dezember 1961 in die Universitäts-Frauenklinik Tübingen zur stationären Aufnahme kamen, wurde der Glukosedoppelbelastungsversuch nach STAUB und TRAUGOTT durchgeführt. Die Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von insgesamt 14 Monaten und endeten im April 1962.
Angaben über die Gruppeneinteilung und Alterszusammensetzung werden in Tabelle 1 gemacht.

Diagnose und Gruppe		Zahl der Fälle	Alter	Mittl. Alter	Nummer der Patientin.
CA. CORPORIS	Gesamtkollektiv	40	36 - 79	57,9	1 - 40
	operierte Pat.	30	36 - 77	56,9	1 - 30
	nicht operierte Pat.	6	56 - 79	65,6	31 - 36
	oper. und mit Cytostatica behandelte Pat.	4	43 - 67	53,3	37 - 40
CA. OVARII		11	33 - 65	50,6	41 - 51
CA. VULVAE		4	40 - 74	62,3	52 - 55
Vulvamelanom		1	74		56
Uterussarkom		1	54		57
Chorionepitheliom		1	38		58

Tabelle 1 Einteilung und Lebensalter der untersuchten Patientinnen. Die Gruppen sind nach Diagnosen geordnet.

Das Alter der untersuchten Patientinnen lag zwischen 33 und 79 Jahren. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 56,7 Jahre. Alle angegebenen Diagnosen wurden histologisch bestätigt.
Es wurden nur solche Patientinnen untersucht, bei denen in der Vorgeschichte kein Diabetes mellitus bekannt war.
Der Belastungsversuch wurde nach Möglichkeit 3 mal bei jeder Patientin vorgenommen:

1. Vor der Behandlung, bei Klinikaufnahme = A-Untersuchung
2. Am Ende der Behandlung = B-Untersuchung
3. 3 - 6 Monate nach der Entlassung = C-Untersuchung

Als Versuchsbedingungen galten:

1. Die Patientinnen mußten nüchtern sein, d.h. sie durften seit 12 - 14 Stunden nichts gegessen haben.
2. Für alle Patientinnen war möglichst der gleiche Versuchsbeginn einzuhalten (6,45 Uhr).
3. Bei der Untersuchung mußten die Kranken im Bett liegen.
4. Die Patientinnen mußten am Versuchstage fieberfrei sein.
5. Während der Belastungsprobe war jede Aufregung für die Patientinnen zu vermeiden.

Die A- und B-Untersuchungen konnten unter diesen Bedingungen stattfinden. Die C-Untersuchung mußte jedoch bei der Mehrzahl der Fälle ambulant vorgenommen werden. Hier konnten nur die Punkte 1 und 4 der Versuchsbedingungen eingehalten werden. Deshalb können die Ergebnisse der C-Untersuchung nur unter Vorbehalt mit denen der A- und B-Untersuchungen verglichen werden.

Klinische Angaben wie Blutdruck, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt des Blutes (Hb) und die Beurteilung des Körpergewichtes der Patientinnen befinden sich in den Tabellen 2 und 3.
Das Sollgewicht wurde nach der BROCAschen Formel errechnet:

Sollgewicht = Körperlänge (cm) - 100 (kg)

Die zulässige Schwankungsbreite für das Normalgewicht betrug

± 10 % des Sollgewichtes. In Anlehnung an REINWEIN (30) wurden Überschreitungen des Sollgewichtes von über 20% als Übergewicht und Unterschreitungen des Sollgewichtes von über 10 % als Untergewicht bezeichnet. Eine Erhöhung des Normalgewichtes bis zu 20 % des Sollgewichtes galt als Überernährung.

Ausführung des Belastungsversuches:
Die Patientinnen bekamen nach der 1. Blutabnahme eine Glukose-Wasser-Lösung von 50 g Glukose in 160 ml Wasser zu 200 ml Lösung gelöst. Dies entspricht einer Glukoselösung von 24 %. Nach 90 Minuten wurde die gleiche Zuckermenge erneut verabreicht. Blut wurde insgesamt 7 mal in halbstündlichen Abständen abgenommen. Die Versuchsdauer betrug 3 Stunden.

Die Bestimmungsmethode:
Die Bestimmung der Glukosewerte des Blutes wurde mit einer spezifischen Methode vorgenommen. Verwendung fand die Test-Combination-Boehringer der Firma C. F. Boehringer GmbH. Mannheim. Diese Methode erfaßt ausschließlich die Glukose des Blutes. Erforderliche Reagenzien sowie Angaben über die Herstellung der Lösungen sind der Gebrauchsanweisung der Herstellerfirma zu entnehmen, welche der Test-Combination beiligt (45). Die Methode ist schon vielfach geprüft und als einfach, exakt und zeitlich nicht sehr aufwendig beurteilt worden (10).

Blutentnahme und Weiterverarbeitung:
Das Blut gewinnt man aus dem Ohrläppchen durch Einstich mit einer sterilen Stahllanzette. Mit einer geeichten Pipette werden 0,1 ml Blut abgenommen und zur Weiterverarbeitung in ein 1 ml 3,3 prozentige Perchlorsäure enthaltendes Zentrifugenglas pipettiert. Die 7 Einzelabnahmen werden möglichst rasch nach der jeweiligen Blutabnahme zentrifugiert und bis zur Weiterverarbeitung nach Versuchsende gesammelt.

Nach Beendigung des Glukosedoppelbelastungsversuches wird das in 3,3 prozentige Perchlorsäure pipettierte und bei 3000 U/min 7 Minut. lang zentrifugierte Blut weiterverarbeitet. Hierbei setzt man von jeder Abnahme 0,2 ml des Überstandes zum Test ein. Nach Anzahl der Proben werden nun je 5 ml Glukosereagens in entsprechend viele Reagenzgläser

Tabelle 2 Klinische Angaben zu den untersuchten Patientinnen. Die angegebenen Werte wurden bei der Klinikaufnahme ermittelt. Übergewicht wird mit (++), Überernährung mit (+) und Untergewicht mit (-) bezeichnet.

Pat. Nr.	Alter	Ca-J.-Nr.	Gewicht	R/R	BSG	Leuko.	Ery.	Hb % Sahli
CA. CORPORIS, operierte Patientinnen								
1	77	1379	+	200/90	33/60	9700	3,80	75
2	75	1411	+	140/75	7/18	4200	4,49	98
3	67	1509	+	220/100	12/40	5350	4,18	76
4	63	1499	+	120/80	21/42	9400	4,80	97
5	62	1537	+	170/90	49/78	8800	3,62	70
6	62	1547		130/80	21/40	8500	4,45	80
7	62	1580	++	130/75	25/55	9600	3,62	77
8	62	1495	++	140/70	6/19	6400	4,00	82
9	61	1549	+	140/80	5/15	26300	3,97	81
10	61	1326	++	200/110	31/63	7800	4,44	90
11	60	61/599	+	145/80	21/42	4500	4,47	90
12	58	1404	+	160/100	27/37	6800	3,82	70
13	57	1302	-	150/80	2/5	5000	4,45	75
14	56	1344		120/60	10/66	6200	4,23	89
15	56	1348	+	130/90	33/62	13900	3,77	70
16	56	1525		150/80	28/55	7400	4,40	85
17	56	1456		125/70	65/99	8000	4,00	70
18	55	1387	++	140/80	15/35	9700	4,08	90
19	54	1516	+	140/80	28/65	4800	3,42	70
20	54	1561	+	165/95	8/25	8600	3,52	74
21	53	1526	++	120/70	15/38	7900	4,00	78
22	53	1569	++	140/90	28/51	5500	4,38	96
23	52	1527	++	150/80	5/15	7700	4,15	85
24	51	1383		200/90	74/104	8200	3,56	70
25	50	1297	+	180/90	18/32	9200	3,51	72
26	50	1323		140/90	11/29	6700	4,59	102
27	50	1512	+	125/75	7/19	5600	3,96	76
28	49	1429	+	180/110	2/5	6800	4,50	94
29	49	1376	++	150/95	17/38	7000	3,03	61
30	36	1501		130/80	15/30	9800	4,50	93
CA. CORPORIS, nicht operierte Patientinnen								
31	79	1392		100/90	27/55	6950	4,25	78
32	70	1301	++	190/100	9/18	5400	4,04	85
33	67	1171	++	160/80	8/23	6200	3,49	74
34	63	1396	++	140/60	6/19	8100	4,36	88
35	59	61/1667	++	240/130	24/54	10400	3,36	64
36	56	1324	++	150/90	29/54	8200	4,22	84
CA. CORPORIS, mit Cytostatica behandelte, operierte Patientinnen								
37	67	1303		130/80	80/105	4000	3,55	70
38	56	1437	+	135/75	79/109	10400	4,51	86
39	47	1042	+	120/80	10/28	5800	3,49	72
40	43	1381		165/95	2/6	9200	3,90	80

Tabelle 3 Klinische Angaben zu den untersuchten Patientinnen. Die angegebenen Werte wurden bei der Klinikaufnahme ermittelt. Übergewicht wird mit (++). Überernährung mit (+) und Untergewicht mit (-) bezeichnet.

Pat. Nr.	Alter	Ca-J.-Nr.	Gewicht	R/R	BSG	Leuko.	Ery.	Hb % Sahli
CA. OVARII								
41	65	1309		130/80	48/80	9000	3,80	75
42	58	1517	-	140/80	105/116	10600	3,74	77
43	56	1304	+	160/90	66/89	11200	4,27	89
44	55	474		135/80	20/48	4000	3,66	75
45	53	1298		170/90	24/36	6300	4,15	85
46	53	1327		155/90	38/71	6400	2,98	65
47	50	1450	+	155/75	17/46	3700	4,20	74
48	46	1316		150/80	2/5	3700	4,35	83
49	45	1418		140/60	12/35	9800	3,92	80
50	43	1470		130/85	36/80	5200	3,61	73
51	33	1321	-	100/60	12/20	2200	3,60	74
CA. VULVAE								
52	74	1451	+	150/90	54/80	4300	4,58	90
53	68	1350	-	170/100	7/15	5600	4,30	78
54	67	1336		150/90	26/48	3800	4,55	78
55	40	1533		120/65	6/15	4400	3,72	74
Vulvamelanom								
56	74	1486		200/120	3/26	9450	4,08	88
Uterussarcom								
57	54	1528	++	195/90	24/44	15400	3,96	89
Chorionepitheliom								
58	38	1405		150/100	11/26	5800	4,85	82

pipettiert. Außerdem werden 2 weitere Reagenzgläser für den Standardwert und den Leerwert mit je 5 ml Glukosereagens beschickt. Zum Standardwert gibt man 0,2 ml "Glukose-Standard", zum Leerwert 0,2 ml Aqua bidest. und zu den Proben je 0,2 ml des Überstandes nach Enteiweißung und schwenkt mehrfach um. Der ganze Ansatz bleibt nun 45 Minuten bei Zimmertemperatur (20 - 22° C) stehen. Standard- und Leerwert brauchen für eine ganze Untersuchungsserie nur einmal angesetzt zu werden. Es ist darauf zu achten, daß für jeden Arbeitsgang immer wieder dieselben Pipetten verwendet werden.

Danach werden der Standard und die Proben gegen den Leerwert in 10 mm

Küvetten bei einer Wellenlänge von 450 mμ im Photometer (Filter S 45, Zeiss Photometer Elko II) gemessen.

Berechnung der Glukosewerte:

Die Extinktion der Probe : Extinktion des Standards x 100 ergeben die Blutzuckerwerte in mg %:

$$\frac{\Delta E \text{ Probe}}{\Delta E \text{ Standard}} \times 100 = \text{mg \% Blutzucker}$$

Normalwerte:

Nach SÜDHOF (41) liegen die Normalwerte nüchtern zwischen 57 und 92 mg % bei einem Mittelwert von 72 $\pm$ 8,6 mg %. Er faßt die eigenen Erfahrungen sowie die anderer Autoren zusammen, indem er einen mittleren Normalwert für enzymatisch bestimmten Nüchternblutzucker von etwa 70 mg % mit einer Streubreite von 40 - 100 mg % angibt.

Vergleich mit anderen Methoden:

Die Differenz zwischen den Werten der Reduktionsmethoden, wie z.B. nach HAGEDORN und JENSEN, CRECELIUS-SEIFERT usw. und denen der enzymatischen Methode wird von SPECHT (38) und anderen für Nüchternblut mit 20 - 25 mg % angegeben. Die enzymatischen Werte liegen also um 20 - 25 mg % tiefer.

EISMANN (10) gibt eine mittlere Erniedrigung der enzymatisch bestimmten Werte von 26 % = 24 mg % an. Diese Differenz zwischen reduktiometrisch ermittelten Werten und enzymatisch bestimmten Werten erklärt sich durch den Fortfall der sogenannten "Restreduktion" bei letzteren (SÜDHOF (41)).

Die Kurvenanalyse:

Bei der Kurvenanalyse wird der Begriff des Kurvenmittelwertes gebraucht. Er ist das arithmetische Mittel der gesamten Einzelwerte einer Kurve. Der Kurvenmittelwert beinhaltet demnach alle Charakteristika einer Kurve.

Weiter wird der Zuwachs der Glukose nach 180 Minuten angegeben, der sich aus dem Endwert minus dem Anfangswert (Blutzuckernüchternwert) einer Kurve errechnet. Ein positiver Zuwachs entspricht somit einem verzögerten Abfall des Blutzuckers.

Die weitere Kurvenanalyse erfolgt nach bekannter Weise.

IV. UNTERSUCHUNGEN und ERGEBNISSE

Neben den Glukosedoppelbelastungsversuchen waren noch Untersuchungen von Faktoren nötig, die möglicherweise den Blutzuckerspiegel beeinflussen. Es galt, diese Faktoren herauszustellen und ihre Wirkungsweise zu erfassen.
Über die Altersabhängigkeit des Korpus- und Ovarialkarzinoms sowie der Gesamtzahl der untersuchen Fälle gibt Abbildung 1 auskunft.

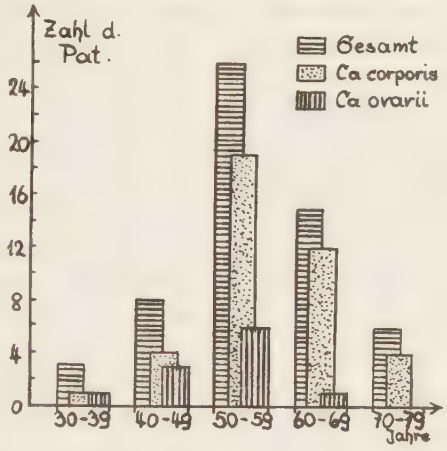

Abb. 1 Altersabhängigkeit des Ca corporis und ovarii sowie der Gesamtzahl aller untersuchten Fälle.

A) Ergebnisse der Glukosedoppelbelastungsversuche

Die Ergebnisse der 3 durchgeführten Belastungsversuche sind in den Tabellen 11 - 16 angeführt. Die Patientinnen sind in verschiedene Diagnosegruppen eingeteilt und nach absteigendem Lebensalter geordnet. Es sei zuvor nochmals darauf hingewiesen, daß nur solche Patientinnen untersucht wurden, bei denen kein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte bekannt war.

1. Ergebnisse der A-Untersuchung:

Insgesamt 57 Patientinnen wurden untersucht. Von diesen hatten 40 Korpuskarzinome, 10 Ovarialkarzinome, 4 Vulvakarzinome und 3 sonstige maligne Genitaltumoren (Uterussarkom, Vulvamelanom, Chorionepitheliom).

a) Blutzuckernüchternwerte (BN):
Die BN sind bei dieser Untersuchung sehr unterschiedlich. Pathologische BN treten bei 16 von 57 Patientinnen = 28 % auf. Die Extremwerte liegen bei 101 und 135 mg % bei einem mittleren Wert von 113 und einer Standardabweichung von $\pm$ 11 mg %.

Als pathologisch werden solche BN betrachtet, die höher als 100 mg % liegen. Diese Festsetzung trägt den von SÜDHOF (41) angegebenen Normalwerten von 40 - 100 mg % Rechnung.
Das Korpuskarzinom weist bei 11 von 40 Patientinnen = 27,5 % pathologische BN auf. Im hinblick auf das Lebensalter der Patientinnen treten diese Werte vom 6. bis zum 8. Lebensdezennium auf.
Geringer ist der Anteil der pathologischen BN beim Ovarialkarzinom. Hier besteht ein Verhältnis von 2 : 11 bei Patientinnen im 5. und 6. Dezennium.
Bei den Vulvakarzinomen besteht ein Verhältnis von 1 : 4 bei einer Patientin im 6. Dezennium. Außerdem weisen je ein Fall von Uterussarkom und Vulvamelanom pathologische BN auf.
Die Altersverteilung der pathologischen Blutzuckernüchternwerten geht aus Tabelle 4 hervor.

Alter	Sämtliche Fälle	Ca corporis	Ca ovarii	Ca vulvae	Sonstige
30 - 39	-/3	-/1	-/1	-/-	-/1
40 - 49	2/8	1/4	1/3	-/1	-/-
50 - 59	6/25	4/19	1/5	-/-	1/1
60 - 69	5/15	4/12	-/1	1/2	-/-
70 - 79	3/6	2/4	-/-	-/1	1/1
GESAMT	16/57	11/40	2/10	1/4	2/3

Tabelle 4 Die Altersverteilung der pathologischen Blutzuckernüchternwerte aller untersuchten Fälle und der Einzelgruppen. Die Zahl hinter dem Schrägstrich gibt die Anzahl aller untersuchten Fälle der gleichen Altersklasse an.

Zur Beurteilung des mittleren Nüchternwertes aller untersuchten Fälle und der einzelnen Diagnosegruppen dient der Vergleich mit einem entsprechenden Wert vom Stoffwechselgesunden. BÜRGER (5) wies darauf hin, daß mit zunehmendem Alter gesunder Individuen der Blutzucker ansteigt. KLOTZBÜCHER (19) bewies dies experimentell, indem er Glukosedoppelbelastungen an

stoffwechselgesunden Probanden verschiedener Lebensalter vornahm. Die einzelnen Altersklassen setzten sich aus je 10 Probanden zusammen. Aus den Ergebnissen läßt sich unter Berücksichtigung der vom Autor benutzten Bestimmungsmethode (HAGEDORN-JENSEN) ein entsprechender Vergleichsmittelwert errechnen (EISMANN (10)). Hierbei muß die unterschiedliche Zahl der Patientinnen in den einzelnen Altersklassen beachtet werden. Der mittlere BN und die Standardabweichung (47) beim Gesunden liegen bei 78 und ± 3,9 mg %. Demgegenüber beträgt der mittlere BN aller untersuchten Patientinnen meiner eigenen Untersuchungsreihe 99 ± 13 mg %. Der Vergleich beider Werte miteinander läßt eine deutliche Erhöhung des mittleren Blutzuckernüchternwertes der Karzinompatientinnen erkennen.
Errechnet man den mittleren BN unter Weglassung der pathologischen Nüchternwerte und vergleicht ihn mit einem Wert einer nach Alter und Zahl entsprechenden Kontrollgruppe, so ergibt sich ein ähnliches Verhältnis. Dabei erhält man für die Karzinompatientinnen einen mittleren BN von 85 mg % und für die dazugehörige Vergleichsgruppe einen von 77 mg %. Auch hier resultiert eine deutliche Erhöhung des BN der Karzinompatientinnen, die allerdings noch im Bereich des Normalen liegt.
Einen Überblick der mittleren BN bei den verschiedenen Patientengruppen gibt Tabelle 5.

Gruppe	mittlerer BN in mg %	mittlerer BN ohne path. Werte in mg %
Ca corporis	93	83
Ca ovarii	93	92
Ca vulvae	113	92
Gesamt	99	85

Tabelle 5 Mittlere Blutzuckernüchternwerte der verschiedenen Diagnosegruppen und des Gesamtkollektivs. Als pathologisch gelten alle Blutzuckernüchternwerte über 100 mg %.

Beim Korpuskarzinom streuen die BN sehr stark. Die Extremwerte liegen bei 66 und 133 mg %. Der Vergleich mit dem jeweils

entsprechenden wert des Stoffwechselgesunden ergibt beim Korpuskarzinom in 26 Fällen = 65 % eine Erhöhung des BN von mehr als 10 %, in 6 Fällen einen Anstieg bis zu 10 %, in 1 Fall einen gleichen Wert und in 7 Fällen einen erniedrigten BN.
Beim Ovarialkarzinom sind von 10 BN 9 um mehr als 10 % und 1 Wert bis zu 10 % des Vergleichswertes erhöht.
Das Vulvakarzinom weist durchweg Werte von über 10 % des Vergleichswertes auf. 1 Fall von Chorionepitheliom zeigt ebenso einen über 10 % erhöhten BN.
Beurteilt man die Blutzuckernüchternwerte aller Diagnosegruppen gemeinsam, so ergibt sich folgendes Bild: Von 57 Patientinnen haben 49 = 86 % einen gegenüber ihrem entsprechenden Vergleichswert erhöhten, 8 = 14 % haben einen gleichen oder erniedrigten BN.

b) 1. Kurvengipfel:
Im Normalfalle treten die 1. Kurvenmaxima 1/2 Stunde nach der 1. Zuckergabe auf. Nach KLOTZBÜCHER (19) wird im 8. Lebensdezennium der Glukoseanstieg träger, so daß der Blutzucker erst nach 1 Stunde sein Maximum erreicht.
Bei der eigenen Untersuchungsreihe liegen die 1. Kurvenmaxima in 20 Fällen = 36 % zeitlich normal, d.h. sie treten 1/2 Stunde nach der 1. Glukosegabe auf. Dagegen erreichen die Blutzuckerwerte in 28 Fällen = 50 % nach 1 Stunde und in 8 Fällen = 14 % sogar erst nach 1 1/2 Stunden ihr 1. Maximum.
Demnach ist bei der Mehrzahl der Karzinompatientinnen im Glukoseanstieg eine Verzögerung festzustellen.
Die Höhe der 1. Kurvengipfel wird nach Angaben von SÜDHOF beurteilt (41). Er bewertet den 1. Kurvengipfel erst dann als pathologisch, wenn dieser auf über 125 % des Ausgangswertes (Nüchternwert) angestiegen ist. Bei einer normalen Variationsbreite der Blutzuckernüchternwerte von 40 - 100 mg % ergeben sich noch normale Kurvengipfelwerte von 90 - 225 mg %. Daraus geht hervor, daß der 1. Kurvengipfel nur dann beurteilt werden kann, wenn er in Beziehung zu dem Nüchternwert (Ausgangswert) gebracht wird.
Danach ergeben sich pathologische 1. Maximalwerte bei insgesamt 16% der Fälle. Im einzelnen finden sich beim Ca corporis

7 Fälle = 18 %, beim Ca ovarii keiner und beim Ca vulvae ein Fall mit pathologischen 1. Maximalwerten.

c) 2. Kurvengipfel:
Das 2. Kurvenmaximum tritt bei der Mehrzahl der Fälle 1/2 Std. nach der 2. Glukosegabe auf. Es unterscheidet sich in seiner zeitlichen Lage also nicht vom Normalfall.
Nach SÜDHOF (41) ist der 2. Kurvengipfel erst dann als pathologisch anzusehen, wenn er um mehr als 25 % gegenüber dem 1. Kurvengipfel angestiegen ist. Mithin liegen pathologische 2. Maxima bei insgesamt 5,5 % der Fälle vor. Hierbei kommen auf das Korpuskarzinom 1 = 2,6 %, auf das Ovarialkarzinom und das Vulvakarzinom je 1 Fall.

d) Glukosezuwachs nach 180 Minuten:
Der Glukosezuwachs nach 180 Minuten (am Versuchsende) verhält sich in seiner Höhe recht unterschiedlich. Vergleichswerte errechneter mittlerer Zuwachsraten vom Stoffwechselgesunden und den verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Gruppe	Mittlerer Zuwachs Gesunde in mg %	Mittlerer Zuwachs Patienten in mg %	Fälle mit erhöhtem Zuwachs	Gesamtzahl der untersuchten Patientinnen
Ca corporis	20,6	48	28	39
Ca ovarii	13,6	34	6	10
Ca vulvae	32	41	2	4
Sonstige	11,6	59	2	3
Gesamt	20,6	47,5	38	56

Tabelle 6 Vergleich zwischen dem mittleren Glukosezuwachs nach 180 Minuten von Patientinnen und einer entsprechenden Kontrollgruppe Gesunder sowie zahlenmäßige Angabe der Fälle mit erhöhtem Zuwachs. Alles wurde nach Diagnosegruppen geordnet.

Die Karzinompatientinnen haben einen deutlich erhöhten Glukosezuwachs gegenüber dem des Stoffwechselgesunden. So beträgt

der mittlere Zuwachs einer der Patientengruppe entsprechenden Kontrollgruppe Stoffwechselgesunder 20,6 mg %, während er bei den von mir untersuchten Patientinnen 47,5 mg % ausmacht.

e) Kurvenmittelwert:
Die Kurvenmittelwerte (arithmetisches Mittel der Einzelwerte einer Kurve) weisen gegenüber denen entsprechender Kollektive Stoffwechselgesunder eine deutliche Erhöhung auf. Die Kurvenmittelwerte der einzelnen Patientengruppen und die dazugehörigen Vergleichswerte vom Gesunden bringt Tabelle 7.

Gruppe	Kurvenmittelwert Gesunde in mg %	Kurvenmittelwert Patientinnen in mg %	Fälle mit erhöhtem Kurvenmittelwert	Gesamtzahl
Ca corporis	110	152	32	39
Ca ovarii	101	138	9	10
Ca vulvae	119	169	3	4
Sonstige	115	168	3	3
Gesamt	109	156	46	56

Tabelle 7 Mittlere Kurvenmittelwerte von Patientinnen und von einer altersgleichen Gruppe Stoffwechselgesunder. Die Patientinnen sind nach Diagnosen in Gruppen geordnet. Zahlenmäßige Erfassung der Fälle mit erhöhten Kurvenmittelwerten.

Die Kurvenmittelwerte der Patientinnen, die später an Krebs verstarben, sind überdurchschnittlich hoch. Dasselbe kann man auch bei den späteren Rezidivfällen beobachten.

2. Ergebnisse der B-Untersuchung:
Bei Betrachtung des Kurvenverlaufes der B-Untersuchung fallen keine markanten Veränderungen im Vergleich zu dem der A-Untersuchung auf. Insgesamt 44 Patientinnen wurden untersucht. Davon hatten 32 Korpuskarzinome, 8 Ovarialkarzinome und 4 Vulvakarzinome. Die Auswirkung der Radium- und Röntgenbestrahlung auf den Blutzucker kann nicht beurteilt werden, da alle Patientinnen bestrahlt wurden.

a) Blutzuckernüchternwerte (BN):
Die BN sind im Vergleich zu denen der A-Untersuchung geringgradig erhöht. Auffällig ist die zahlenmäßige Zunahme der pathologischen Nüchternwerte. Nur bei wenigen Patientinnen sind die BN gegenüber denen der A-Untersuchung erniedrigt. Die BN der einzelnen Karzinomgruppen verhalten sich gleich.

b) Die Kurvengipfel:
Die Kurvenmaxima unterscheiden sich kaum in zeitlicher sowie quantitativer Hinsicht von denen der A-Untersuchung.

c) Glukosezuwachs nach 180 Minuten:
Der Glukosezuwachs am Ende des Versuches variiert sehr stark und läßt keine Gesetzmäßigkeiten erkennen.

d) Kurvenmittelwert:
Der Kurvenmittelwert ist bei 20 von 44 Fällen = 46 % gegenüber dem der A-Untersuchung erhöht. Beim Korpuskarzinom sind 15 von 32, beim Ovarialkarzinom 4 von 8 und beim Vulvakarzinom 1 von 4 Kurvenmittelwerten gegenüber denen der A-Untersuchung erhöht.
Ein Einfluß der Zytostatica auf den Blutzucker kann nicht erkannt werden. In einem Fall steigt der Kurvenmittelwert gegenüber dem der A-Untersuchung an, in einem anderen Fall ist er erniedrigt.
Vergleicht man die Kurvenmittelwerte der B-Untersuchung mit denen der A-Untersuchung von Patientinnen, die später am Karzinom verstarben, so stellt man bei der Mehrzahl der Kranken eine Erhöhung fest. Gleiches ist auch bei den späteren Rezidiven zu beobachten.

3. Ergebnisse der C-Untersuchung:
Bei der C-Untersuchung wurden 45 Patientinnen untersucht. Davon hatten 35 ein Korpuskarzinom, 7 ein Ovarialkarzinom, zwei ein Vulvakarzinom und eine ein Chorionepitheliom. Die Ergebnisse können nur mit Vorbehalt denen der A- und B-Untersuchung verglichen werden, da der Versuch unter teilweise anderen Bedingungen vorgenommen werden mußte.

a) Blutzuckernüchternwerte (BN):
Die BN sind beim Korpuskarzinom in 28 von 35 Fällen normal. Bei 7 Patientinnen wurde der BN von pathologischer Höhe bei der B-Untersuchung wieder zum Normalen gesenkt. Ähnlich verhalten sich die BN der Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom. Der mittlere BN liegt tiefer als der der B- und A-Untersuchung.
Bei 5 späteren Rezidiven steigen die BN von der A- bis hin zu der C-Untersuchung beständig an. Die BN der C-Untersuchung liegen bei 3 der 5 Fälle im pathologischen Bereich.

b) Die Kurvengipfel:
Der schon bei den vorangegangenen Untersuchungen beobachtete träge Anstieg zum 1. Kurvengipfel ist auch bei dieser Untersuchung erkennbar. Das 2. Kurvenmaximum tritt nach wie vor im gleichen Abstand von der 2. Glukosegabe (1/2 Stunde) bei den meisten Fällen auf.

c) Glukosezuwachs nach 180 Minuten:
Der Zuwachs weist wie bei der B-Untersuchung kein einheitliches Bild auf. Der mittlere Zuwachs verändert sich von der A- bis hin zur C-Untersuchung nur geringfügig. Die Einzelwerte variieren sehr stark.

d) Kurvenmittelwert:
Die Kurvenmittelwerte bleiben im ganzen gesehen gleich. In 19 von 44 Fällen liegen sie höher als die entsprechenden Kurvenmittelwerte der A-Untersuchung. Bei 5 Rezidiven, die bald erneut stationär aufgenommen werden mußten, steigen die Kurvenmittelwerte von der A- bis hin zur C-Untersuchung ständig an. Sie sind höher als der Mittelwert des gesamten Kollektivs.

Bei einer Patientin trat ein Diabetes mellitus auf. Ihre Kurven zeigen allerdings schon bei den vorangegangenen Untersuchungen einen pathologischen Verlauf, ohne daß jedoch ein Anhalt für einen Diabetes mellitus gegeben war.
Eine Blutzuckererhöhung bei Ausschaltung des Ovars kann nicht

beobachtet werden. Die Belastungskurven der Patientinnen, die sich schon längere Zeit im Klimakterium befanden und solcher mit funktionsfähigen Ovarien, verhalten sich gleich.

B) Lebensalter und Blutzucker

BÜRGER (5) wies schon auf die Beziehungen zwischen dem Alter und dem Blutzucker hin. In Tabelle 8 werden Blutzuckermittelwerte vom Gesunden mit denen der eigenen Untersuchungsreihe verglichen.

Nr.	ALTERS-gruppe	Blutzucker in mg % nach Minuten 0	30	60	90	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurven-mittel-wert
1	30 - 39 J.	73	119	111	98	104	97	88	26	99
2		87	173	143	104	151	139	114	27	130
1	40 - 49 J.	73	118	109	73	100	94	88	21	94
2		93	150	152	122	141	141	117	24	132
1	50 - 59 J.	76	132	110	100	110	99	86	26	102
2		91	163	174	118	164	165	141	50	144
1	60 - 69 J.	77	148	129	109	124	124	103	39	116
2		96	177	169	170	178	152	134	38	153
1	70 - 79 J.	83	153	158	161	164	154	145	62	145
2		117	156	177	177	174	180	156	39	160

Tabelle 8 Blutzuckermittelwerte nach Glukosedoppelbelastung bei Gesunden (1) und bei Karzinompatientinnen (2). Die Gesunden und die Patientinnen sind zum Vergleich miteinander in entsprechende Altersgruppen geordnet.
1: Mittelwerte nach KLOTZBÜCHER von je 10 stoffwechselgesunden Probanden. Die Werte sind zum Vergleich in enzymatische Werte umgerechnet worden.
2: Mittelwerte der eigenen Untersuchungsreihe. Die einzelnen Altersgruppen sind verschieden stark.

Die Blutzuckermittelwerte der Stoffwechselgesunden verschiedener Altersklassen hat KLOTZBÜCHER (19) angegeben. Sie wurden zum Vergleich in enzymatische Werte umgerechnet. Gesunde und Patientinnen sind in entsprechende Altersklassen geordnet.

Während die Altersklassen der gesunden Probanden gleich stark sind, setzen sie sich bei den Karzinompatientinnen aus unterschiedlich vielen Patientinnen zusammen. Die Stärke der verschiedenen Altersklassen geht aus Abbildung 2 hervor. Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, daß die Blutzuckerwerte der Patientinnen gegenüber denen der Gesunden deutlich erhöht sind. Die Altersabhängigkeit des Blutzuckers besteht sowohl für die Gesunden als auch für die Patientinnen. Eine gesonderte Darstellung der Kurvenmittelwerte der verschiedenen Gruppen und ihre Beziehung zum Lebensalter gibt Abbildung 2.

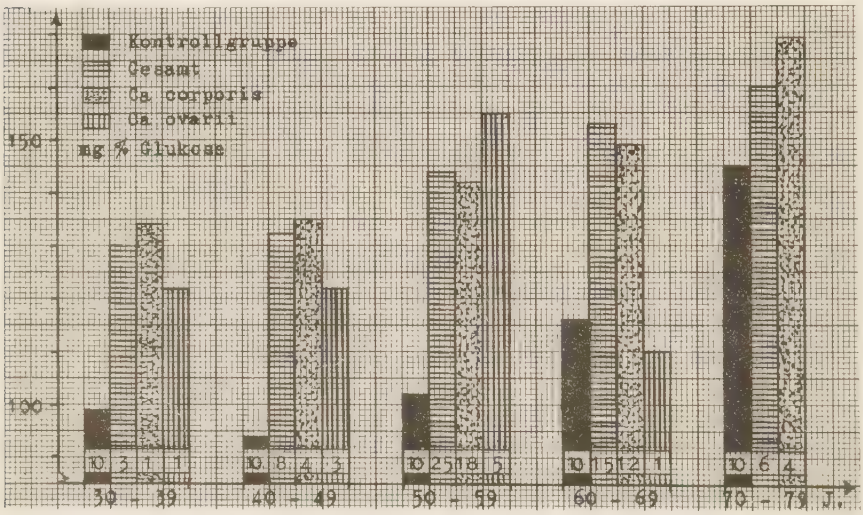

Abb. 2 Mittlere Kurvenmittelwerte der Patientinnen und von Gesunden nach Diagnose- und Altersgruppen geordnet. Die Zahlen in den Säulen nennen die Anzahl der zu einer Gruppe gehörenden Fälle. Für die Patientinnen liegen die Werte der A-Untersuchung zugrunde.

Die Patientinnen sind nach Alter und Diagnose geordnet. Auch die Kurvenmittelwerte der Patientinnen sind im Vergleich mit denen Gesunder der gleichen Altersklasse beachtlich erhöht. Diese Erhöhung bleibt auch dann noch bestehen, wenn die pathologischen Kurven bei der Berechnung weggelassen werden. Ebenso ist die Altersabhängigkeit aus Abbildung 2 ersichtlich.

C) Beziehungen anderer Faktoren zum Glukosestoffwechsel

Die Frage wurde erörtert, ob bei den untersuchten Fällen noch andere Wechselbeziehungen zwischen folgenden Faktoren und dem Glukosestoffwechsel bestehen.

1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG):

Als pathologisch werden solche Werte bezeichnet, die nach der 1. Stunde höher als 12 mm und nach der 2. Stunde höher als 20 Millimeter lagen. Tabelle 9 gibt über die BSG der untersuchten Patientinnen auskunft.

Gruppe	Fälle mit erhöhter BSG	Fälle mit normaler BSG	Anteil der path. BSG in %	Gesamtzahl
Ca corporis	31	9	75	40
Ca ovarii	9	2		11
Ca vulvae	2	2		4
Sonstige	3	-		3
Gesamt	45	13	76	58

Tabelle 9 Die Blutsenkungen (BSG) der untersuchten Patientinnen. Alle Werte wurden vor der Behandlung ermittelt.

Die Patientinnen mit erhöhter BSG haben in der Regel auch einen erhöhten Blutzucker. Von den 13 Patientinnen mit normaler BSG haben 9 einen erhöhten Blutzuckernüchternwert und 10 einen erhöhten Kurvenmittelwert im Vergleich zum Gesunden gleichen Alters.

Bei 8 der 13 Patientinnen mit normaler BSG war das Karzinomwachstum weit fortgeschritten, 5 waren leichter erkrankt. Eine Beziehung zwischen der Höhe der BSG und der Karzinomausbreitung kann bei den untersuchten Patientinnen nicht festgestellt werden.

Ebenso besteht kein Anhalt, eine direkte Beziehung des Blutzuckers zur BSG anzunehmen.

2. Veränderungen des Blutbildes:

a) Das rote Blutbild:

Von 58 Patientinnen hatten 26 = 45 % eine Erythrozytenzahl, die unter 4 Millionen im mm^3 Blut lag. Ein veringerter Hb-Gehalt von unter 80 % lag bei 30 Patientinnen = 52 % vor. Rechnet man die Fälle noch hinzu, welche Erythrozytenwerte unter 4 Millionen im mm^3 Blut und einen Hämoglobingehalt von 80 % und mehr hatten, so kommt man auf 34 Kranke = 59 % mit einer Anämie. Der Färbeindex schwankte zwischen 1,12 und 0,85.
Ein Unterschied zwischen den Belastungskurven anämischer und denen der Patientinnen mit normalem roten Blutbild ist nicht zu erkennen.

b) Das weiße Blutbild:

Von 58 Patientinnen hatten 23 = 40 % eine Leukozytose.Die Extremwerte lagen bei 26300 und 8100 Leukozyten im mm^3 Blut. Ordnet man die Patientinnen nach aufsteigenden Leukozytenzahlen und vergleicht die dazugehörigen Belastungskurven miteinander, so sind keine Beziehungen zwischen dem Blutzucker und einer Leukozytose erkennbar.

Eine Leukopenie lag bei 15 Fällen = 26 % vor.
Auch hier sind keine Beziehungen zwischen dem Blutzucker und einer Leukopenie festzustellen.

3. Hypertonie, Übergewicht und Überernährung:

Über die Definition der Begriffe Übergewicht und Überernährung wurde schon im Kapitel Methodik gesprochen.
Als Hypertonus werden alle systolischen Blutdruckwerte angesehen, die 160 mm Hg und mehr betrugen.
Tabelle 10 gibt die Blutdruck- und Gewichtsverhältnisse bei den untersuchten Patientinnen unter besonderer Berücksichtigung des Blutzuckers wieder. Aus der Tabelle geht hervor, daß nur bei den Karzinomfällen mit Hypertonie und Übergewicht eine Beziehung zum Blutzucker zu bestehen scheint. Bei den anderen Kombinationen von Hyperglykämie mit Hypertonie, Übergewicht, Überernährung, Normgewicht und Unterernährung überwiegen die Patientinnen mit noch normalem Blutzuckerspiegel.

Von den 4 Korpuskarzinompatientinnen mit einer Hyperglykämie bei Hypertonie und Übergewicht gehören 3 der Gruppe der nicht operierten Patientinnen an.

Gruppe	Zahl	Hypertonie + Übergewicht	Hypertonie	Übergewicht	Übernähr.	Normalgewicht Untergewicht
Ca corporis	40	4/1	1/7 +	3/5	1/9	2/7
Ca ovarii	10	-/-	-/2	-/-	-/1	1/6
Ca vulvae	4	-/-	1/-	-/-	-/1	-/2
Sonstige	3	1/-	1/-	-/-	-/-	-/1
Gesamt	57	5/1	3/9	3/5	1/11	3/16

Tabelle 10 Das Auftreten einer H y p e r g l y k ä m i e bei Hypertonie + Übergewicht, bei Hypertonie, bei Übergewicht, bei Überernährung und bei Normalgewicht bzw. Untergewicht. Die hinter dem Schrägstrich stehende Zahl gibt die Anzahl der Patientinnen einer Gruppe o h n e Hyperglykämie an. Als hyperglykämisch gelten Blutzuckernüchternwerte von über 100 mg % .

Die Korpuskarzinome weisen einen hohen Prozentsatz von Übergewichtigen und Überernährten auf. Von 40 Patientinnen, die ein Korpuskarzinom hatten, waren 29 = 72,5 % überernährt oder übergewichtig.

Abschließend sei noch erwähnt, daß das Glukosewasser von den meisten Patientinnen relativ gut vertragen wurde. Einige Patientinnen reagierten auf die massive Glukosegabe mit Durchfall. Um der abführenden Wirkung der kalten Zuckerwasserlösung entgegenzuwirken, wurde diese vor der Verabreichung auf etwa 30° C erwärmt. Das Zuckerwasser wurde bei der A- und C-Untersuchung anstandslos von den Kranken genommen, während bei der B-Untersuchung viele Patientinnen großen Widerwillen dagegen äußerten.

+ Von den 8 Korpuskarzinompatientinnen waren 6 überernährt und nur 2 normalgewichtig. In der Spalte "Hypertonie" sind bei den anderen Diagnosegruppen auch überernährte, normalgewichtige und untergewichtige Hypertoniker aufgeführt.

Tabelle 11 A-Untersuchung (vor der Behandlung, bei Klinikaufnahme)
Werte des Glukosedoppelbelastungsversuches in mg %. Nach 0 Minuten und nach 90 Minuten wurden je 50 g Glukose per os gegeben.
M = Mittelwert; S = Standardabweichung

Pat. Nr.	Bemerkung	Blutzucker in mg % Zeit in Min. 0↓	30	60	90↓	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurvenmittelwert
CA. CORPORIS, operierte Patientinnen										
1		86	142	172	144	170	162	166	80	149
2		92	179	165	124	131	144	110	18	135
3		70	158	101	84	122	130	115	45	111
4		89	164	210	178	167	153	117	28	154
5		93	168	141	174	205	193	174	81	164
6		92	162	130		140	106	89	-3	119
7		85	166	152	142	158	145	127	42	139
8		108	144	209	183	166	176	128	20	159
9		73	138	114	109	119	100	105	32	108
10		109	206	223	201	237	183	180	71	191
11		108	175	196	157	126	142	155	47	151
12		84	136	158	143	162	162	150	66	142
13		91	188	207	123	144	124	60	-31	134
14		97	184	168	91	126	155	121	24	135
15		66	137	140	76	120	119	45	-21	100
16		133	342	234	217	229	245	210	77	230
17		78	131	151	129	139	145	126	48	128
18		111	140	149	90	141	145	114	3	127
19		74	145	133	99	104	101	78	4	105
20		86	151	181	117	140	123	99	13	128
21		66	168	187	200	175	166	122	56	169
22		93	172	256	142	216	206	188	95	182
23		94	134	128	112	109	150	120	26	121
24		111	176	184	147	172	168	140	29	157
25		71	119	102	81	97	113	103	32	98
26		75	154	152	97	128	130	93	18	118
27		73								
28		91	203	231	130	184	183	165	74	167
29		102	134	140	136	126	127	117	15	126
30		93	174	155	121	156	120	122	29	134
	M	90	166	168	134	152	149	125	35	141
	S	5	40	41	39	34	34	35	32	30
CA. CORPORIS, nicht operierte Patientinnen										
31		102	206	232	193	193	172	153	51	193
32		108	152	210	210	239	262	235	127	202
33		130	215	262	251	280	231	193	63	223
34		70	124	162	171	169	171	146	76	145
35		108	152	198	156	189	193	164	56	167
36		85	147	182	158	177	146	150	65	156
	M	101	166	208	190	208	196	174	73	180
	S	21							28	29

Tabelle 12 B-Untersuchung (am Ende der Behandlung) Werte des Glukosedoppelbelastungsversuches in mg %. Nach 0 Minuten und nach 90 Minuten wurden je 50 g Glukose per os gegeben. Bei Patientinnen, die keine 2. Glukosegabe erhielten, stehen die nach 90 Minuten gemessenen Werte in Klammern. M = Mittelwert; S = Standardabweichung

Pat. Nr.	Bemerkung	Blutzucker in mg % Zeit in Min. 0↓	30	60	90↓	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurvenmittelwert
CA. CORPORIS, operierte Patientinnen										
1	gestorben									
2		120	149	169	139		(113)	(83)		144
3		70	132	106	127	148	125	106	36	116
4		123	171	229	170	260	199	116	-7	181
5		96	207	232	226	240	207	161	65	196
6		76	130	140	99	115	121	86	10	110
7		83	125	180	185	175	163	168	85	154
8		111	141	150	162	203	173	140	29	154
9		99	133	157	144	132	128	125	26	131
10		102	136	153	171	161	134	130	28	141
11		126	177	180	197	195	176	177	51	175
12		107	144	148	163	155	130	152	45	143
13	entlassen									
14		128	209	233	176	205	159	116	-12	175
15		72	158	159	188	161	150	137	65	152
16	entlassen									
17	entlassen									
18		87	141	156	127	104	108	121	34	121
19		94	179	176	189	193	175	168	74	166
20		83	115	140	145	111	115	117	34	118
21		112	178	163	166	(121)	(98)	(52)		155
22		74	128	147	153	173	138	115	41	133
23		78	131	115	111	135	125	100	22	114
24		105	156	158	151	160	143	137	32	144
25		105	123	125	118	136	127	76	-29	116
26		180	129	242	197	151		126	-54	171
27		83	148	166	147	136	140	134	51	136
28	entlassen									
29		81	135	147	135	130	148	129	48	126
30		90	117	122	112	128	93	94	4	108
	M	99	148	165	156	162	144	127	29	143
	S	24	26	35	28	36	29	27	33	24
CA. CORPORIS, nicht operierte Patientinnen										
31		96	146	170	160	158	158	153	57	146
32		104	167	178	204	233	150	210	106	178
33	entlassen									
34		84	125	123	118	114	114	117	33	114
35		112	155	190	194	228	191	198	86	181
36		85	119	166	121	144	141	138	53	136
	M	96	142	165	159	175	151	167	71	154
	S	13							29	29

Tabelle 13 C-Untersuchung (3 bis 6 Monate nach der Entlassung)
Werte des Glukosedoppelbelastungsversuches in mg %. Nach 0 Minuten und nach 90 Minuten wurden je 50 g Glukose per os gegeben. Bei Patientinnen, die keine 2. Glukosegabe erhielten, stehen die gemessenen Werte in Klammern. M = Mittelwert; S = Standardabweichung

Pat. Nr.	Bemerkung	Blutzucker in mg % Zeit in Min. 0↓	30	60	90↓	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurvenmittelwert
CA. CORPORIS, operierte Patientinnen										
1	gestorben									
2	nicht erschienen									
3		83	176	107	101	167		103	20	123
4		94	207	231	229	233	182	115	21	184
5		89	211	230	224	259	194	138	49	192
6		92	201	143	75	159	142	62	35	126
7		93	155	161	129	133	152	103	10	132
8		98	206	232	207	197	184	162	64	184
9		76	131	113	119	130	117	117	41	115
10	D i a b e t e s		mellitus							
11		92	166	190	173	153	152	119	27	149
12		90	139	232	123	140	104	109	19	134
13		69	157	183	113	135	131	65	-4	123
14		110	167	226	238	240	218	152	42	193
15		78	133	134	114	136	141	107	29	120
16		95	161	192	175	175	141	152	57	156
17		97	134	193	139	131	142	112	15	135
18		80	140	147	86	100	136	72	-8	109
19		109	140	170	141	203	162	166	56	156
20		91	155	164	147	137	125	143	52	137
21		66	113	152	164	217	114	138	72	138
22	nicht erschienen									
23		92	139	110	120	130	137	92	0	117
24		122	168	187	130	166	147	149	27	153
25		68	112	82	93	104	117	102	34	97
26		67	126	151	154	126	123	102	35	121
27		105	184	215	213	161	176	202	97	179
28		59	167	207	199	211	218	114	55	168
29		86	154	187	174	172	141	124	38	145
30		78	133	126	88	132	160	112	34	118
	M	88	157	172	149	163	150	120	32	143
	S	15	29	44	48	43	31	33	27	27
CA. CORPORIS, nicht operierte Patientinnen										
31		90	108	154	202	218				154
32		130	152	221	188	245	233	200	70	196
33		129	199	244			(136)	(121)		
34		80	165	158	156	159	136	119	39	139
35	Rezidiv	117	171	228	241	275	216	135	18	198
36	gestorben									
	M	109	159	201	197	224	195	151	42	172
	S	22							26	29

Tabelle 14 A-Untersuchung (vor der Behandlung, bei Klinikaufnahme)
Werte des Glukosedoppelbelastungsversuches in mg %. Nach 0 Minuten und nach 90 Minuten wurden je 50 g Glukose per os gegeben.
M = Mittelwert; S = Standardabweichung

Pat. Nr.	Bemerkung	Blutzucker in mg % Zeit in Min. 0↓	30	60	90↓	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurven-mittel-wert
CA. CORPORIS, mit Cytostatica behandelte, operierte Patientinnen										
37		93	154	163	151	131	135	128	35	136
38		87	138	181	181	165	162	143	56	152
39		89	154	157	116	147	122	119	30	129
40		78	142	120	122	130	129	101	23	117
	M	87	147	155	143	143	137	123	36	134
CA. OVARII										
41		86	160	137	103	143	87	57	-29	110
42		98	183	202	172	180	213	205	107	179
43		98	121	154	176	190	190	184	86	159
44	nur C-Untersuchung durchgeführt									
45		87	129	130	188	280	158	152	65	159
46		103	153	181	138	133	117	94	-9	131
47		84	142	165	154	165	180	147	63	148
48		96	155	166	148	157	135	66	-30	132
49		101	117	110	95	111	109	120	19	109
50		94	135	153	120	129	142	102	8	125
51		89	156	138	106	130	128	107	18	122
	M	94	145	154	140	162	146	123	22	138
	S	7	20	26	33	47	33	40	53	23
CA. VULVAE										
52		91	153	181	183	157	122	130	39	145
53		135	322	164	300	325	191	196	61	233
54		92	197	179	178	170	131	109	17	151
55		93	157	137	105		181	143	50	136
	M	103	207	165	192	217	156	144	41	166
Vulvamelanom										
56		122	101	104	108	155	217	157	35	138
Uterussarcom										
57		112	176	260	282	258	268	263	151	231
Chorionepitheliom										
58		79	189	137	86	168	168	113	34	134

Tabelle 15 B-Untersuchung (am Ende der Behandlung) Werte des Glukosedoppelbelastungsversuches in mg %. Nach 0 Minuten und nach 90 Minuten wurden je 50 g Glukose per os gegeben. Bei Patientinnen, die keine 2. Glukosegabe erhielten, stehen die nach 90 Minuten gemessenen Werte in Klammern. M = Mittelwert; S = Standardabweichung

Pat. Nr.	Bemerkung	Blutzucker in mg % Zeit in Min. 0↓	30	60	90↓	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurvenmittelwert
CA. CORPORIS, mit Cytostatica behandelte, operierte Patientinnen										
37	entlassen									
38		96	152	159	138	123	122	108	12	129
39	entlassen									
40		87	141	186	184	185	221	111	24	159
	M	92	147	173	161	154	172	110	18	146
CA. OVARII										
41	entlassen									
42		108	126	159	131	(120)	(114)	(113)		131
43		123	204	174	104	262	274	199	76	191
44	nur C-Untersuchung durchgeführt									
45		90	150	148	164	170	156	153	63	162
46	Patientin brach die Behandlung ab									
47		94	125	158	166	181	186	208	114	160
48		100	136	171	176	173	136	151	51	166
49		92	117	107	93	106	127	102	10	106
50		95	130	127	131	155	168	144	49	136
51		87	141	123	98	124	120	105	18	124
	M	98	141	146	133	167	167	152	54	143
	S	11	26	22	31	50	47	39	36	28
CA. VULVAE										
52		119	202	220	171	265	200	145	26	189
53		76	142	161	143	(94)	(60)	(66)		131
54		98	159	135	153	183	182	146	48	151
55		86	139	137	121	129	118	127	41	122
	M	95	161	164	147	192	167	139	44	152
Vulvamelanom										
56	entlassen									
Uterussarcom										
57	gestorben									
Chorionepitheliom										
58	entlassen									

Tabelle 16 C-Untersuchung (3 bis 6 Monate nach der Entlassung, Werte des Glukosedoppelbelastungsversuches in mg %. Nach 0 Minuten und nach 90 Minuten wurden je 50 g Glukose per os gegeben. M = Mittelwert; S = Standardabweichung

Pat. Nr.	Bemerkung	Blutzucker in mg % Zeit in Min. 0↓	30	60	90↓	120	150	180	Zuwachs nach 180'	Kurven-mittel-wert
CA. CORPORIS, mit Cytostatica behandelte, operierte Patientinnen										
37	Rezidiv	96	153	184	179	195	180	164	68	164
38	Rezidiv	80	145	165	178	159	173	146	66	149
39		87	134	142	90	151	126	64	-23	113
40		77	157	140	78	127	127	110	33	116
	M	85	147	158	131	158	152	121	36	136
CA. OVARII										
41	nicht erschienen									
42		77	128	89	127	121	95	87	10	103
43	nicht erschienen									
44		78	242	242	235	222	215	92	14	189
45		73	129	139	114	127	116	107	34	115
46	nicht erschienen									
47		86	189	196	205	180	248	217	131	189
48	Rezidiv	103	146	179	161	135	144	133	30	143
49		79	113	130	134	115	135	112	33	117
50	Rezidiv	104	123	155	169	168	167	171	67	155
51	gestorben									
	M	86	153	161	164	153	160	131	41	144
	S	13	49	49	44	39	54	46	42	36
CA. VULVAE										
52	nicht erschienen									
53		86	178	229	172	168	226	161	75	171
54	nicht erschienen									
55		101	183	123	122	114	147	150	49	134
	M	94	181	176	147	141	187	156	62	155
Vulvamelanom										
56	verlegt in die Strahlenklinik									
Uterussarcom										
57	gestorben									
Chorionepitheliom										
58		86	99	200	172	208	129	122	36	145

V. BESPRECHUNG der ERGEBNISSE

Der von STAUB und TRAUGOTT beschriebene Versuch der doppelten Glukosebelastung, der im Rahmen dieser Arbeit angewendet wurde, ist in seiner Bedeutung mehrfach angezweifelt worden. So deutet CREUTZFELD (7) darauf hin, daß der Versuch keine Aussage über das Maß der reaktiven Insulinausschüttung macht. Die Kurve zeigt einen Summationseffekt von Glukoseaufnahme und Glukoseproduktion der Leber. Ebenso bemerkt er, daß sich der 2. Kurvengipfel aus dem Kurvenverlauf einer einfachen Belastung errechnen läßt. Mit dieser Feststellung bezieht sich CREUTZFELD auf Mitteilungen von GOTO (13).

Eine weitere Einschränkung in bezug auf die Beurteilung von Ergebnissen des Glukosedoppelbelastungsversuches macht PFEIFFER (29). Er weist ebenso wie KLOTZBÜCHER (19) und BÜRGER (5) auf die Altersabhängigkeit des Kurvenverlaufes hin.

Mit Rücksicht auf diese Einwände wurde der Glukosedoppelbelastungsversuch bei der Durchführung dieser Arbeit lediglich zu einer Beurteilung des Blutzuckers während der einzelnen Versuchsphasen benutzt. Die Altersabhängigkeit des Kurvenverlaufes wurde bei der Bewertung der Ergebnisse beachtet.
Wenn man auch nicht aus dem Kurvenverlauf auf das Maß der reaktiven Insulinausschüttung als Einzelmechanismus schließen kann, so erhält man doch Aufschluß über die Reaktionslage des Organismus.
Die doppelte Glukosebelastung wurde bevorzugt, da sie einen brauchbaren Überblick über die Stoffwechsellage eines Patienten auch dann noch vermittelt, wenn einige Einzelwerte ausfallen. Dies ist bei der einfachen Glukosebelastung unter den gleichen Umständen kaum möglich.

Die angewendete Bestimmungsmethode zur Ermittlung der Glukosewerte des Blutes bringt eine Verschiebung der Normalwerte mit sich. Die nach dieser Methode bestimmten Blutzuckerwerte liegen etwa 24 mg % niedriger als die nach den herkömmlichen

Methoden (HAGEDORN-JENSEN, CRECELIUS-SEIFERT) ermittelten Werte. Diese Senkung ist durch die Spezifität der Methode verursacht, welche den Vorteil größerer Genauigkeit mit bedingt.

Um einen realen Überblick des vom Karzinom bevorzugten Alters zu bekommen, mußten möglichst alle in Frage kommenden Karzinompatientinnen berücksichtigt werden, die während des Zeitraumes der Untersuchungen stationär aufgenommen wurden. Nur wenige Patientinnen mußten von den Versuchen ausgeschlossen werden, wegen eines manifesten Diabetes mellitus oder wegen eines schlechten Allgemeinzustandes.
Die Alterskurven für das Korpus- und Ovarialkarzinom, wie sie Abbildung 1 wiedergibt, mit ihrem Gipfel im 6. Lebensjahrzehnt entsprechen den Angaben von MARTIUS (23) und LÜBKE (21). Während das Korpuskarzinom bevorzugt oberhalb des 50. Lebensjahres auftritt, findet man das Ovarialkarzinom hauptsächlich bei Patientinnen unterhalb des 60. Lebensjahres.

Es ist bekannt, daß Veränderungen im Glukosestoffwechsel bei den verschiedensten Erkrankungen auftreten können. Außer beim Diabetes mellitus können hyperglykämische Stoffwechsellagen auftreten bei endokrinen Störungen, Erkrankungen der Leber, Nierenerkrankungen, Infektionskrankheiten, psychischen Traumen, neurovegetativen Dysregulationen, Unterernährung und bei Übergewicht mit Hypertonie einhergehend.
Hier taucht die Frage auf, ob nicht die eine oder andere Erkrankung bei den untersuchten Patientinnen vorlag und das Ergebnis verfälscht hat. Die erwähnten Erkrankungen wurden nach Möglichkeit bei allen Kranken ausgeschlossen. Eine Ausnahme hiervon bilden die Patientinnen, bei denen gleichzeitig Übergewicht und Hypertonie vorlagen. Von diesen 5 Fällen gehören 4 zur Gruppe der Korpuskarzinome. Bei der zahlenmäßigen Größe dieser Gruppe kann durch sie keine Verfälschung des Gesamtergebnisses eingetreten sein. Auch wurden bei zahlreichen Erörterungen die pathologischen Werte weggelassen.

Bei der A-Untersuchung sind die Blutzuckernüchternwerte der Karzinompatientinnen im Vergleich zu denen gesunder Probanden

des gleichen Alters deutlich erhöht. Selbst wenn die pathologischen Werte bei der Berechnung weggelassen werden, bleibt eine sichere Erhöhung bestehen. Es muß hierbei jedoch betont werden, daß diese Blutzuckererhöhung noch im Bereich des Normalen (bis 100 mg %) liegt. Eine gewisse Abhängigkeit des Blutzuckers von der Ausbreitung der Geschwulst scheint zu bestehen. Dies ist besonders bei den Kranken zu beobachten, die später ein Rezidiv bekamen oder die während der Behandlung an Krebs verstarben.

Die pathologischen Blutzuckernüchternwerte treten gehäuft vom 5. Lebensjahrzehnt an auf. Die Höhe der Werte scheint mit zunehmendem Alter anzusteigen. Hier kann sich ein Summationseffekt auswirken, dessen einzelne Komponenten das Lebensalter, das Erlöschen der Ovarialfunktion und das Karzinomwachstum sein können.
Beim Ovarialkarzinom gibt es relativ wenige pathologische Blutzuckernüchternwerte. Deshalb ist zu erwägen, ob durch die karzinomatösen Veränderungen des Ovargewebes vermehrt Hormone gebildet werden, die eine hyperglykämische Stoffwechsellage normalisieren. Es wird angenommen, daß die Sexualdrüsenhormone neben den androgenen Kortikoiden stabilisierend auf den Zuckerhaushalt wirken (MÜLLER-WIELAND (25)).

Der deutliche Unterschied zwischen den Blutzuckernüchternwerten von Karzinompatientinnen und Gesunden wird von MARKS und BISHOP (22) nicht bestätigt. Dies mag an den sehr verschiedenartigen malignen Tumoren liegen, die bei ihren Patienten vorkamen. Allerdings haben 9 in der Patientengruppe enthaltene Zervixkarzinome relativ hohe Blutzuckernüchternwerte.

Der Blutzuckeranstieg zum 1. Kurvengipfel ist bei den Karzinompatientinnen verlangsamt, der Anstieg zum 2. Kurvengipfel ist in den meisten Fällen normal. Hier ergibt sich die Frage, ob für den verlangsamten Blutzuckeranstieg eine verzögerte Glukoseresorption im Darm verantwortlich ist. Außer bei Dyspepsien und starken Enteritiden sind nach REISERT (31) keine

Störungen der Glukoseresorption im Dünndarm bekannt. HENNING (16) gibt an, daß entzündliche Prozesse die Resorptionsgeschwindigkeit sogar erhöhen.
Die untersuchten Patientinnen hatten bei der A-Untersuchung keine Beschwerden dieser Art.
RUMMEL und STUPP (35) fanden am isolierten Rattendünndarm eine Hemmung der Glukoseresorption, die bei erhöhter Kaliumkonzentration der Tyrode-Lösung auftrat. Wenn dieser Resorptionsmechanismus auch beim Menschen vorliegt, müssen die Kaliumwerte im Blute von Krebskranken erhöht sein. Im Tumorgewebe wird tatsächlich allgemein eine Erhöhung der Kaliumwerte angenommen (DANNENBERG (9)).
REISSIGL (32) gibt an, daß beim Gewebszerfall reichlich Kalium frei wird. Schließlich weist BAZALA (3) auf das Auswandern des Kaliums aus der Krebszelle infolge ihrer gestörten Permeabilität hin.
HADORN (14), MAY und BORN (24) geben dagegen eine Hyperkalzämie beim Karzinom an.
Die Elektrolyteinflüsse auf die Glukoseresorption im menschlichen Darm sind noch zu wenig durchforscht, so daß darüber nur Vermutungen angestellt werden können. Gegen einen schwerwiegenden Einfluß der Blutelektrolyte auf die Glukoseresorption im menschlichen Darm spricht der zur normalen Zeit auftretende 2. Kurvengipfel.

Da der Glukosebelastungsversuch keinen direkten Aufschluß der reaktiven Insulinausschüttung vermittelt (7), kann auch keine Aussage über eine mögliche Veränderung im Blutzuckeranstieg in der Arteria pankreatico-duodenalis gemacht werden. Es ist bekannt, daß eine Erhöhung des Blutzuckers in dieser Arterie eine reaktive Insulinausschüttung bewirkt (REISERT (31)).
Am wahrscheinlichsten ist eine Veränderung der autochthonen Regulation der Leber im Sinne einer Verschiebung zwischen der Glukosespeicherung und der Glukoseproduktion. Eine gesteigerte Glukoseaufnahme des Gewebes wäre auch noch in Erwägung zu ziehen. Die zeitlich normale Lage des 2. Kurvengipfels läßt jedoch einen äußerst komplizierten Mechanismus vermuten.

Der erhöhte Zuwachs nach 180 Minuten wurde auch von anderen Autoren beobachtet (22). Ein erhöhter Zuwachs ist einem verzögerten Glukoseabfall gleichbedeutend. Auf die möglichen Ursachen hierfür wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

Der Kurvenmittelwert, der in seiner Höhe von allen Einzelwerten der Kurve abhängt, liegt bei den Karzinompatientinnen höher als bei altersgleichen gesunden Probanden.
Eine befriedigende Erklärung dieses Befundes gibt es nicht. Wohl könnte eine vermehrte Glukoseproduktion der Leber in der hyperglykämischen Phase diesen Effekt hervorrufen, aber auch eine verminderte Verwertbarkeit der Glukose im Gewebe der Patientinnen wird durch die Erklärung nicht ausgeschlossen. Die Deutung gibt jedoch noch keinen Aufschluß über den Mechanismus, der zu einer erhöhten Glukoseproduktion bzw. zu einer verminderten Glukoseverwertbarkeit im Gewebe führt. Dieser Mechanismus kann in dem veränderten pH-Wert des Blutes beim Karzinom bestehen. Es ist nämlich bekannt, daß Tumorzellen ein Vielfaches an Milchsäure in das Blut abgeben als normales Gewebe. Bei Menschen mit malignen Tumoren ist ein erhöhter Gehalt an Milchsäure im Blut festgestellt worden (9). Auch haben Experimente am Tier wie am Menschen gezeigt, daß Säurezufuhr in die Blutbahn eine Hyperglykämie[+] zur Folge hat. Daraus folgt, daß mit zunehmendem Karzinomwachstum vermehrt Milchsäure in das Blut abgegeben wird. Mit dem Anstieg der Blutmilchsäure aber, steigt auch der Blutzucker an. Tatsächlich haben die Patientinnen mit fortgeschrittenem Geschwulstwachstum einen höheren Blutzucker wie auch Kurvenmittelwert als solche, bei denen die Geschwulst noch relativ klein ist.
Inwieweit die verminderte oder ganz erloschene Ovarialfunktion die veränderte Stoffwechsellage mitbewirkt hat, ist schwer zu beurteilen. Aus Angaben von BÜRGER (6) ist keine Blutzuckererhöhung bei Ausfall der Ovarialfunktion ersichtlich.

Die am Ende der Behandlung durchgeführte Untersuchung (B-Untersuchung) liefert sehr unterschiedliche Ergebnisse. Die Beurteilung ist deshalb schwierig, weil mehrere Faktoren wie

+ ELIAS angeführt bei HELD (46).

die Bestrahlung, das Karzinomwachstum, die Ausschaltung der Ovarialfunktion und durch die Behandlung verursachte Störungen in den vegetativen Regulationen (34) eine Veränderung des Blutzuckerspiegels nach sich ziehen können. Bei den einzelnen Patientinnen wird der eine oder der andere Faktor im Vordergrund stehen, der vorwiegend den Glukosestoffwechsel beeinflußt. Die Faktoren, die im Einzelfall für eine Veränderung des Blutzuckerspiegels in Frage kommen, sind schwer gegeneinander abzugrenzen. In den meisten Fällen wird sicher eine Summation mehrerer Einzelfaktoren vorliegen.

Ein Einfluß der angewendeten Zytostatica auf den Blutzucker kann nicht nachgewiesen aber auch nicht ausgeschlossen werden. Hier wären weitere Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen Zytostatica nötig.

Die 3 - 6 Monate nach der Entlassung (C-Untersuchung) durchgeführte Untersuchung kann nur mit Vorbehalten bewertet werden, weil sie nicht unter den gleichen Bedingungen wie bei den beiden vorangegangenen vorgenommen werden konnte.
Trotz einer geringfügigen Senkung des Kurvenniveaus gegenüber dem der A- und B-Untersuchungen nehmen die Kurven einen meist unnormalen Verlauf. Der träge Anstieg zum 1. Kurvengipfel sowie hochliegende Endwerte und erhöhte Kurvenmittelwerte bestehen weiter.
Eine Normalisierung des Kurvenverlaufes bei Heilung läßt sich nicht feststellen. Bei den wenigen Rezidiven hingegen ist ein Anstieg aller Werte von der 1. bis hin zur 3. Untersuchung erkennbar. Diese Ergebnisse stimmen nur teilweise mit denen von ANDERSEN (1) überein, der bei Heilung des Krebses eine Normalisierung und beim Rezidiv ein erneutes Ansteigen des Kurvenverlaufes beobachtete. Ob der Wiederanstieg der Blutzuckerkurve im Belastungsversuch als Frühzeichen eines Tumorrezidives gewertet werden kann, ist schlecht zu entscheiden. Dieser Frage müßte in erneuten Versuchen nachgegangen werden.

KLOTZBÜCHER (19) und BÜRGER (5) wiesen auf die physiologischen

Veränderungen im Glukosestoffwechsel mit zunehmendem Alter hin. Diese Veränderung läßt sich auch bei den Karzinompatientinnen nachweisen. Auf die Bedeutung des Lebensalters für die Beurteilung der Blutzuckerkurven wurde bereits verwiesen.
Das Geschlecht hat so gut wie keinen Einfluß auf den Blutzukkerspiegel (BÜRGER (6)).
Die deutliche Erhöhung der Blutzuckerwerte bei den Karzinompatientinnen läßt einen Summationseffekt mehrerer Faktoren vermuten. Eine mögliche Verfälschung dieses Ergebnisses durch erhöhte Blutzuckerwerte bei der Menstruation (BÜRGER (6)) ist kaum anzunehmen, da sich die Mehrzahl der Patientinnen schon im Klimakterium befand.

Eine Beziehung zwischen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem Blutzucker ist nicht nachweisbar. Die BSG scheint lediglich den Einwirkungen des Karzinoms auf die Eiweißfraktion des Blutes unterworfen zu sein. Die Höhe der BSG kann nicht mit der Ausbreitung des Karzinoms in Beziehung gebracht werden.Nach FRIMBERGER (12) verändern maligne Neoplasmen die für die Senkung in Frage kommenden Faktoren erst bei Komplikationen nicht aber von sich aus.

Bekannt ist ein Anstieg des Blutzuckers bei steigender Leukozytenzahl (20). Bei den untersuchten Patientinnen ist jedoch sowohl bei Leukozytose als auch bei Leukopenie kein erkennbarer Unterschied im Kurvenverlauf zu sehen. das rote Blutbild bleibt ebenso ohne Einfluß auf den Blutzucker.

Die Frage nach den Zusammenhängen zwischen Hyperglykämie einerseits und Hypertonie, Übergewicht und Überernährung sowie Hypertonie bei Übergewicht andererseits läßt sich nicht eindeutig beantworten.
Auf eine erhöhte Erkrankungsneigung für Diabetes mellitus bei Übergewicht weisen SCHENCK (36), SCHWEISHEIMER (37), PETRIDES (28) u.a. hin.
Es besteht eine Syntropie zwischen Übergewicht und Hypertonie (WOLLHEIM und MOELLER (43)). Nach REISERT (31) entsteht die

diabetische Stoffwechsellage beim Übergewichtigen durch eine Fettanhäufung in den Zellen. Diese Zellverfettung bringt eine verlangsamte Glukoseaufnahme in die Zellen mit sich (intermediärer Rückstaumechanismus). Durch eine Gewichtsreduktion ist dieser Zustand oft normalisierbar (PETRIDES (28)).
Auffällig ist der hohe Prozentsatz Übergewichtiger und Überernährter (72,5 %) bei Patientinnen mit einem Korpuskarzinom. Dies wird auch von HORST-MEYER und LÜDICKE (17) mitgeteilt. Hierin dürfte jedoch kaum die Ursache für den erhöhten Blutzucker gesucht werden, da normalgewichtige Patientinnen sowie solche mit einem anderen Karzinom ebenfalls erhöhte Blutzukkerwerte haben.
BEST (4) weist auf blutdruckfördernde biochemische Faktoren sowie kreislaufdynamische Momente hin, die beim Übergewichtigen den Blutdruck erhöhen können. Es ist deshalb anzunehmen, daß Übergewicht mit Hypertonie zusammen eine Hyperglykämie bewirken (43). Ein Zusammentreffen von Hyperglykämie, Hypertonie und Übergewicht konnte bei einigen Patientinnen beobachtet werden.
Übergewicht, Überernährung und Hypertonie allein haben nachweislich keinen Einfluß auf den Blutzucker.
Eine Beziehung zwischen Hypertonie und dem Karzinom konnte bis jetzt noch nicht gefunden werden (43).

LETTERER (20) gibt für die Entstehung von Geschwülsten Änderungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes an. Diese betreffen die Ionen, den Blutzucker, das Cholesterin und den Lipoidphosphor. Der Blutzucker scheint dabei eine wesentliche Rolle zu spielen.

In der Regulation des Glukosestoffwechsels spielt das Insulin eine wichtige Rolle. Über den Wirkungsmechanismus dieses Hormons gibt es eine unübersehbare Literatur. Nach CREUTZFELD (8) besteht die entscheidende Wirkung des Insulins einmal in der Beschleunigung des Glukoseeintrittes in die Zelle und zum anderen in der Förderung der Glukoseverwertung in der Muskulatur. STEIGERWALDT (39) läßt die Frage offen, ob die Kataly-

sierung des Glukosetransportes aus dem extrazellulären Raum in den intrazellulären tatsächlich der alleinige Reaktionsweg des Hormons ist.
Für das Verständnis der Blutzuckerregulation ist zu beachten, daß die Leber das einzige Organ ist, welches nicht nur Glukose aufnehmen sondern auch abgeben kann (die Niere ist dazu auch imstande, aber in einem sehr geringen Ausmaß) (8).

In den Rahmen dieser Arbeit gehört auch die Frage nach einer Glukoseneubildung (Glukoneogenese) bei Insulinmangel. Es ist bekannt, daß hierbei die Glykokortikoide der Nebennierenrinde (Kortisol und Kortison) eine diabetogene Wirkung entfalten (STEIGERWALDT (40)).

Viele offenstehende Fragen zum Glukosestoffwechsel erschweren den Versuch, endgültige Schlüsse über die blutzuckererhöhenden Faktoren beim Karzinom zu ziehen.

Zahlreiche Arbeiten haben sich mit dem vermehrten Zusammentreffen von Diabetes mellitus mit Karzinom befaßt. Einige Autoren stellten ein Karzinom fest, nachdem schon länger Diabetes mellitus bestand (18), andere beschreiben das Karzinom einhergehend mit Diabetes mellitus. Die Fragestellung RUMMELs (34) bleibt bestehen:
"Ob der Diabetiker zum Carcinom, oder ob der Carcinomatöse zum Zucker neigt".
Erklärungen für beide Möglichkeiten können gegeben werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Während eines Zeitraumes von 14 Monaten wurden an der Tübinger Universitäts-Frauenklinik Glukosedoppelbelastungen bei 58 Patientinnen mit malignen Genitaltumoren durchgeführt. 40 Patientinnen hatten ein Ca. corporis uteri, 11 ein Ca. ovarii, 4 ein Ca. vulvae und 3 hatten andere maligne Genitaltumoren. Der Versuch wurde bei jeder Patientin nach Möglichkeit vor der Behandlung, am Ende der Behandlung und 3 - 6 Monate nach der Klinikentlassung vorgenommen. Die Blutzuckerwerte wurden enzymatisch bestimmt.
Die Belastungskurven der Patientinnen wurden miteinander und mit entsprechenden Kurven altersgleicher gesunder Probanden verglichen. Außerdem wurden die Kurven der verschiedenen Alters- und Diagnosegruppen miteinander verglichen. Die Kurvenanalyse bezog sich auf die Nüchternwerte, den 1. und 2. Kurvengipfel, den Blutzuckerzuwachs nach 180 Minuten und auf den Kurvenmittelwert.

1. Bei der Beurteilung der Blutzuckerwerte muß das Lebensalter berücksichtigt werden. Die Glukosewerte der Karzinompatientinnen sind im Vergleich zu denen gleichaltriger Gesunder deutlich erhöht. Diese Erhöhung betrifft vor allem die Blutzuckernüchternwerte, den Glukosezuwachs nach 180 Minuten und die Kurvenmittelwerte. Bei ausgedehntem Krebswachstum und bei späteren Rezidivfällen bestehen starke Abweichungen vom Normalen sowohl im Gesamtkurvenverlauf als auch bei den Einzelwerten.

2. Am Ende der Behandlung lassen die Belastungskurven eine zahlenmäßige Zunahme der pathologischen Blutzuckernüchternwerte erkennen. Der mittlere Blutzuckernüchternwert steigt bei der Mehrzahl der Fälle an, nur bei wenigen Fällen sinkt er im Vergleich zur 1. Untersuchung ab. Der Kurvenmittelwert steigt im Vergleich zur 1. Untersuchung bei 20 von 44 Patientinnen an. Ein Einfluß der angewendeten Zytostatica auf den Blutzukker kann nicht ermittelt werden.

3. Eine Blutzuckererhöhung nach Ausschaltung der Ovarialfunktion durch die Therapie kann nicht beobachtet werden. Die Kurven der Patientinnen mit voll funktionsfähigen Ovarien zeigen das gleiche Verhalten wie die Kurven der Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung schon längere Zeit im Klimakterium befanden.

4. Bei der 3 - 6 Monate nach der Entlassung vorgenommenen Untersuchung findet man im Vergleich zur vorangegangenen eine Verminderung der pathologischen Blutzuckernüchternwerte sowie eine Senkung des mittleren Blutzuckernüchternwertes im Vergleich zur 1. und 2. Untersuchung. 43 % der Fälle weisen gegenüber der 1. Untersuchung erhöhte Kurvenmittelwerte auf.

5. Bei 5 späteren Rezidiven wurde ein Anstieg der Blutzukkernüchternwerte und der Kurvenmittelwerte von der 1. bis hin zur 3. Untersuchung beobachtet.

6. Zusammenhänge zwischen dem Blutzucker und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, den Veränderungen des Blutbildes, dem Übergewicht und der Überernährung sowie der Hypertonie können nicht festgestellt werden. Lediglich beim gemeinsamen Auftreten von Übergewicht und Hypertonie ist eine Hyperglykämie nachweisbar.

7. Eine Patientin bekam nach der Entlassung einen Diabetes mellitus, ohne dabei ein Rezidiv zu haben.

Herrn Professor Dr. H. R o e m e r danke ich für die guten Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik.
Herrn Professor Dr. H.-J. S p e c h t e r danke ich für manche Anregung, die die Durchführung dieser Arbeit erleichterte.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSEN, P.,E.: Variations in the glucose tolerance test curves in patients with endometrial carcinoma. Acta radiologica 37 (1952), 178.
2. BÄHR, L.: Untersuchungen über die Blutzuckertoleranz bei Kollum - und Vaginalkarzinomen. Med. Diss. Tübingen, 1963.
3. BAZALA, V.: Über Grundprobleme zur Krebsforschung. Med. Klinik 57 (1962), 1547.
4. BEST, G.: Ein Beitrag zur Blutdruckbeurteilung bei 20 jährigen Wehrpflichtigen. Med. Klinik 57 (1962), 259.
5. BÜRGER, M.: Altern und Krankheit. VEB Georg Thieme Leipzig 1957, 286 S.
6. BÜRGER, M.: Geschlecht und Krankheit. Lehmann Verlag München 1958, 82, 94 S.
7. CREUTZFELD, W.: Fragen aus der Praxis. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 2334.
8. CREUTZFELD, W.: Zur Theorie des Diabetes mellitus. Med. Klinik 58 (1963), 41.
9. DANNENBERG, H. in: Flaschenträger, B., Lehnartz, E., Physiologische Chemie. Ein Lehr- und Handbuch für Ärzte, Biologen und Chemiker. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg. II/2c 1959, 398, 404 S.
10. EISMANN, J.: Blutuntersuchungen mit der enzymatischen Methode der "wahren Glukose". Dtsch. med. Journ. 10 (1959), 534.
11. FREUND, E.: Zur Diagnose des Carcinoms. Vorläufige Mitteilungen. Wiener med. Bl. 8 (1885), 267.
12. FRIMBERGER, F.: Differentialblutsenkung in der Praxis. Med. Klinik 56 (1961), 1829.
13. GOTO, Y.: Significance of the Two-Dose Glucose Tolerance Test. Metabolism 4 (1955), 323.
14. HADORN, W.: Alarmsignale bei Karzinomen der inneren Organe. Med.Klinik 57 (1962), 2165.
15. HAKOPIANS, G.: Gynäkologisches Carcinom und Diabetes mellitus. Med. Diss. Tübingen 1961.
16. HENNING, N. in: Heilmeyer, L., Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1960, 397 S.
17. HORST-MEYER, H. zur, LÜDICKE, K.: Die Beziehung des Körpergewichtes zu den Geschwülsten der Frau. Arch. Geschwulstforschung 18 (1961), 197.
18. JOSLIN, ROOT, WHITE, MARBLE, BAILEY: The treatment af diabetes mellitus. Lea and Febiger Philadelphia 1946, 231 S.
19. KLOTZBÜCHER, E.: Die Altersabhängigkeit des Kohlehydratstoffwechsels. Ergebnisse von Insulin- und Kohlehydratdoppelbelastungen in den verschiedenen Altersstufen. Zs. für Altersforsch. 4 (1944), 354.
20. LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie, Grundlagen und Probleme, ein Lehrbuch. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959, 603, 779 S.
21. LÜBKE, F.: Das Ovarialkarzinom als allgemeinärztliches Problem. Münch. med. Wschr. 104 (1962), 1465.
22. MARKS, P., BISHOP, J.: The glucose metabolism of patients with malignant disease and of normal subjects as studied by means of an intravenous glucose tolerance test. Journal of clinical investigations (1957), 254.

23. MARTIUS , H.: Lehrbuch der Gynäkologie. Georg Theime Verlag Stuttgart 1960, 171 S.
24. MAY, E., BORN, D.: Hyperkalzämie und Mammakarzinom. Med. Klinik 57, (1962), 2016.
25. MÜLLER-WIELAND, K.: Die Begutachtung von traumatischen Einflüssen bei der Diabetesentstehung. Med. Klinik 58 (1963), 73.
26. NOBAKHT-IRANI, N.: Blutzuckertoleranztest bei malignen gynäkologischen Tumoren. Med. Diss. Tübingen 1960.
27. OBERDISSE, K.: Tritt ein Krebsleiden bei Diabetikern häufiger als in der übrigen Bevölkerung auf? Dtsch. med. Wschr. 83 (1958), 353.
28. PETRIDES, P.: Der latente Diabetes und seine Behandlung. Med. Klinik 58 (1963), 70.
29. PFEIFFER, E.: Fragen aus der Praxis. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), 2334.
30. REINWEIN, H. in: Dennig, Lehrbuch der Inneren Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961, 608, 618 S.
31. REISERT, P. in: Heilmeyer, Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1960, 510, 514 S.
32. REISSIGL, H.: Elektrolyttherapie in der klinischen Praxis. Med.Klinik 57 (1962), 1553.
33. ROCKSTROH, H., SCHRÖTER, H.: Die Häufigkeit des Krebses beim Diabetes mellitus. Münch. med. Wschr. 102 (1960), 897.
34. RUMMEL, A.: Diabetes mellitus und Carcinom. Zs. für Geburtshilfe u. Gynäkologie 150 (1958), 200.
35. RUMMEL, W., STUPP, H.: Der Einfluß von Kalium und Calcium auf die Salz-, Glukose- und Wasserresorption des isolierten Dünndarmes. Naunyn-Schmiedebergs' Arch. exp. path. Pharmak. 240 (1960), 79.
36. SCHENCK, E.: Korrelationen zwischen Diabeteshäufigkeit und Volksernährung. Ärztl. Praxis 13 (1961), 517.
37. SCHWEISHEIMER, W.: Gattenwahl bei Diabetikern. Med. Klinik 57 (1962) 1790.
38. SPECHT, G.: Enzymatische Glukosebestimmung. Die Therapie des Monats (1959), 205.
39. STEIGERWALDT, F.: Die Insulintherapie des Diabetes mellitus. Med. Klinik 58 (1963), 62.
40. STEIGERWALDT, F.: Die Glukoneogenese als klinisches Problem. Med. Klinik 57 (1962), 1729.
41. SÜDHOF, H.: Die enzymatische Blutzuckerbestimmung. Die Therapie des Monats (1960), 203.
42. VANDER, J.: The association of diabetes mellitus and carcinoma of the endometrium. Am. Journal of obstetrics and gynekologie 77, (1959) 243.
43. WOLLHEIM, E., MOELLER, J. in: Handbuch der inneren Medizin. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg. 2, 5, 1960,335, 337, 343 S.
44. ZEITZ, H., BUTTENBERG, D.: Genitalcarcinom und Diabetes mellitus. Zb. für Gynäkologie 77, (1955), 1540.
45. : Gebrauchsanleitung zur "Test-Combination-Boehringer" für die enzymatische Bestimmung der "wahren Glukose" des Blutes. Fa. C. F. Boehringer & Söhne GmbH. Mannheim.
46. HELD, A.: Die Blutzuckerregulation unter Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 38, (1930), 27.
47. HOSEMANN, H.: Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen. Thieme Verlag Stuttgart 1949.

LEBENSLAUF

Am 10. September 1931 wurde ich als zweites von vier Kindern des Feinmechanikers, Erich A u r i c h , und seiner Frau, Agathe geborene Sieling, in Chemnitz geboren.
Von 1939 bis 1941 besuchte ich die Volksschule in Chemnitz. Danach bezog ich von 1941 bis 1943 die Hauptschule in Gotenhafen, wohin wir aus Berufsgründen meines Vaters übergesiedelt waren. Nach dem Tode meiner Mutter 1943 und dem erneuten Einzug meines Vaters zum Militär siedelten wir wieder nach Chemnitz zurück. Hier besuchte ich bis zum Zusammenbruch des Hitlerreiches die Hauptschule. Danach bezog ich das Reformrealgymnasium, welches ich bis zur mittleren Reife besuchte. Die politischen Verhältnisse in der Ostzone zwangen mich, das Gymnasium zu verlassen und ein Handwerk zu erlernen. Nach abgeschlossener Maurerlehre 1950 bewarb ich mich an den Ingenieurschulen für Bauwesen in Chemnitz und Leipzig. Meine Aufnahmegesuche wurden jedoch wegen "mangelnder politischer Betätigung" abgelehnt. Daraufhin verließ ich noch im Dezember 1950 die Sowjetische Besatzungszone und arbeitete für kurze Zeit in Bremerhaven bei verschiedenen Firmen.

Im Sommer 1951 wanderte ich nach Brasilien aus, wo ich in Pôrto Alegre bei einer Baufirma Arbeit nahm. Hier betätigte ich mich hauptsächlich als Bauleiter. Da für mich ein Studium in Brasilien zu zeitraubend gewesen wäre, kehrte ich 1956 wieder nach Deutschland zurück.

In Bremerhaven besuchte ich von 1956 an das Abendgymnasium, wo ich im Frühjahr 1958 die Hochschulreife erlangte. Im gleichen Jahre immatrikulierte ich mich im SS bei der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen, um Medizin zu studieren. Hier legte ich im Frühjahr 1959 das Vorphysikum und im Herbst 1960 das Physikum ab. Das Medizinstudium wurde nach dem SS 1963 mit dem Staatsexamen abgeschlossen.
Die vorliegende Arbeit wurde im Februar 1961 begonnen und erstreckte sich bis zum März 1963.